Сравнительная эффективность применения бивалирудина и гепарина в сочетании с тирофибаном или в его отсутствие в период выполнения первичного чрескожного вмешательства на коронарных артериях у больных с острым инфарктом миокарда: результаты открытого РКИ BRIGHT (Bivalirudin in Acute Myocardial Infarction vs Heparin and GPI Plus Heparin Trial)

Источник: *Han Y., Guo J., Zheng Y., et al.* Bivalirudin vs Heparin With or Without Tirofiban During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. The BRIGHT Randomized Clinical Trial. JAMA 2015;313:1336—1346.

Предпосылки к проведению исследования

Применение антитромботической терапии очень важно для профилактики осложнений, обусловленных развитием ишемии, особенно таких, как тромбоз стента (ТС) и повторный инфаркт миокарда (ИМ) в период выполнения первичного чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) или после него. Преимущества применения антитромботических средств следует сопоставлять с риском развития кровотечений, частота которых тесно связана с последующей смертностью. Противосвертывающий эффект в период выполнения ЧВКА наиболее часто достигается с помощью гепарина (как в сочетании с применением ингибиторов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa — ТГПР IIb/IIIa, так и в его отсутствие) или с помощью бивалирудина — прямого ингибитора тромбина. В ходе выполнения многоцентрового РКИ HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) антикоагулянтная терапия с помощью бивалирудина в период выполнения вмешательства в отсутствие инфузии данного препарата после выполнения ЧВКА приводила к снижению риска развития тяжелых кровотечений в течение 30 дней после рандомизации и общей частоты развития неблагоприятных клинических исходов, но сопровождалась увеличением риска развития острого (в течение первых 24 ч) ТС по сравнению с применением гепарина в сочетании с ингибиторами ТГПР IIb/IIIa. Смертность в течение 30 дней после рандомизации также снижалась при применении бивалирудина и сохранялась менее высокой в течение 3 лет. В ходе выполнения многоцентрового исследования EUROMAX (European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography) использование бивалирудина по сравнению с гепарином в сочетании с ингибиторами ТГПР IIb/IIIa приводило к снижению основного комбинированного показателя смертности и частоты развития тяжелых кровотечений в течение 30 дней после рандомизации по сравнению как с изолированным применением гепарина, так и применением гепарина в сочетании с ингибиторами ТГПР IIb/IIIa, несмотря на то что в ходе выполнения исследования не использовалась рандомизация для выбора лечения ингибиторами ТГПР IIb/IIIa в качестве стандартной или возможной тактики. Результаты исследования EUROMAX свидетельствовали об увеличении частоты развития ТС при использовании бивалирудина, несмотря на то что у отдельных больных в случае инфузии бивалирудина в течение 4 ч после выполнения ЧВКА в той же дозе, которая применялась в ходе выполнения ЧВКА, частота развития острого ТС была сходной с таковой в контрольной группе. В ходе выполнения недавно завершенного одноцентрового исследования HEAT-PPCI (How Effective are Antithrombotic Therapies in Primary Percutaneous Coronary Intervention) отмечалось увеличение частоты развития ТС и повторного ИМ в течение 30 дней после рандомизации (в отсутствие инфузии бивалирудина после выполнения ЧВКА) по сравнению с изолированным применением гепарина в отсутствие статистически значимых различий по частоте развития кровотечений. С учетом таких неоднозначных результатов ранее выполненных исследований мнение о безопасности и эффективности применения бивалирудина у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), которым выполняют ЧВКА, оставалось неопределенным.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что применение бивалирудина будет более эффективно по сравнению как с изолированным использованием гепарина, так и применением гепарина в сочетании с ингибиторами ТГПР IIb/IIIa у больных с ОИМ, которым выполнялось экстренное ЧВКА.

Структура исследования

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование, которое было выполнено в Китае и финансировалось исследователями; продолжительность наблюдения 1 год.

Больные

В исследование включали больных в возрасте от 18 до 80 лет с ОИМ, в том числе с ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST), в течение 12 ч после развития его клинических проявлений или в течение 12—24 ч после развития таких проявлений в случае продолжающихся болей в грудной клетке, сохраняющегося подъема сегмента ST от изоэлектрической линии или развитием блокады левой ножки пучка Гиса, а также больных с ОИМ без подъема сегмента ST (ОИМбпST), у которых требовалось выполнение неотложного ЧВКА в связи с сохраняющимися болями в грудной клетке, сердечной недостаточностью, тяжелыми аритмиями или нестабильностью гемодинамики. Основные критерия исключения: кардиогенный шок; выполнение тромболитической терапии до рандомизации или применение любого антикоагулянта в течение 48 ч после рандомизации; продолжающееся или недавно перенесенное тяжелое кровотечение или предрасположенность к развитию кровотечения; выполнение хирургической операции с большим объемом вмешательства в течение предшествующего месяца; наличие клинического синдрома, позволяющего предположить расслоение аорты, перикардит или эндокардит; уровень артериального давления более 180/110 мм рт.ст.; снижение уровня гемоглобина в крови менее 10 г/дл, число тромбоцитов в крови менее $100 \cdot 10^9$/л; повышение уровня аминотрансфераз в крови более чем 3 раза по сравнению с верхней границей нормы или клиренс креатинина менее 30 мл/мин; тромбоцитопения, обусловленная применением гепарина, в анамнезе; аллергическая реакция на применение любого лекарственного средства или устройства; беременность или кормление грудью; любые факторы, которые делают неприемлемым выполнение ЧВКА или могут взаимодействовать с участием в исследовании; нежелание или невозможность подписания информированного согласия.

Вмешательство

Больных в отсутствие стратификации в зависимости от типа ИМ (ОИМпST или ОИМбпST) распределяли в группу изолированного применения бивалирудина, изолированного применения гепарина и группу применения гепарина в сочетании с тирофибаном в соотношении 1:1:1 с помощью запечатанных конвертов. При распределении больных в группы вмешательства использовали блоковую рандомизацию по 6 больных в каждом блоке. Исследуемые препараты назначали до выполнения коронарографии в рентгеноперационной. Бивалирудин (Salubris Pharmaceuticals Co) вводили болюсом в дозе 0,75 мг/кг с последующей инфузией со скоростью 1,75 мг/кг/ч в период выполнения

ЧВКА, а в последующем в течение не менее 30 мин, но не более чем в течение 4 ч. После такого обязательного введения бивалирудина по решению врача допускалась инфузия в меньшей дозе (со скоростью 0,2 мг/кг/ч) в целом до 20 ч после рандомизации. Бивалирудин дополнительно вводили болюсом по 0,3 мг/кг, если активированное время свертывания (АВС) через 5 мин после введения первого болюса (измеренное с помощью реактива Hemotec) было менее 225 с. В группе изолированного применения гепарина в соответствии с современными рекомендациями препарат вводили болюсом по 100 ед/кг. Дополнительно вводили гепарин, если после первого введения болюсом АВС была менее 225 с. В группе сочетанного применения гепарина и тирофибана гепарин вводили болюсом по 60 ед/кг, а тирофибан — по 10 мкг/кг с последующей инфузией тирофибана по 0,15 мкг/кг/мин в течение 18—36 ч. Гепарин вводили дополнительно, если АВС было менее 200 с. Введение тирофибана допускалось в группе изолированного применения бивалирудина и группе изолированного применения тирофибана при развитии феномена отсутствия кровотока («no-reflow»), который диагностируют в случаях развития острого снижения кровотока в миокарде, несмотря на проходимость эпикардиальной коронарной артерии или других тромботических осложнений.

Все больные до выполнения ЧВКА принимали насыщающую дозу аспирина 300 мг, если больной длительно не принимал аспирин до начала исследования (в других случаях насыщающая доза аспирина достигала 100—300 мг), и насыщающую дозу клопидогрела 300—600 мг в отсутствие предшествующего приема клопидогрела. В ходе выполнения исследования не допускался прием прасугрела и тикагрелора. Другие препараты, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, назначали в соответствии с современными рекомендациями. Решение о выборе сосудистого доступа, а также об аспирации тромба из коронарной артерии и типе имплантированного стента принимал врач, выполняющий вмешательство, в соответствии со стандартами лечебного учреждения.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель суммарной частоты развития неблагоприятных клинических исходов в течение 30 дней после рандомизации, который включал как частоту развития тяжелых осложнений заболевания сердца или головного мозга (общая смертность; частота развития повторного ИМ; выполнение реваскуляризации, обусловленной ишемией в участке миокарда, кровоснабжаемого коронарной артерией, в которой выполнялось исходное вмешательство, и инсульт), так и частоту развития кровотечений 1—5-го типов в соответствии с классификацией консорциума академических исследователей BARC (Bleeding Academic Research Consortium). Главные дополнительные показатели включали частоту развития тяжелых осложнений заболевания сердца или инсульта, а также частоту развития любого кровотечения в течение 30 дней и 1 года после рандомизации. Кроме того, в качестве дополнительных показателей безопасности оценивали частоту развития ТС в соответствии с критериями консорциума академических исследователей в течение 30 дней и 1 года после рандомизации, а также частоту развития тромбоцитопении (снижение числа тромбоцитов в крови более чем на 50% или более чем на $150 \cdot 10^9$/л по сравнению с исходным) 30 дней после рандомизации. Учитывали также развитие таких неблагоприятных исходов, как смерть от любой причины, развитие повторного ИМ, выполнение реваскуляризации, обусловленной ишемией в участке миокарда, кровоснабжаемого коронарной артерией, в которой выполнялось исходное вмешательство, и инсульта в течение 30 дней и 1 года после рандомизации. Все неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель суммарной частоты развития неблагоприятных исходов, и случаи развития ТС рассматривались членами независимого комитета по подтверждению клинических диагнозов в отсутствие информации о результатах распределения больных в группы вмешательства.

Методы статистического анализа

Объем выборки рассчитывали для проверки гипотезы о том, что применение бивалирудина будет более эффективно по сравнению как с изолированным использованием гепарина, так и сочетанным применением гепарина и тирофибана для снижения частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в показатель суммарной клинической эффективности. При допущении, что в группе изолированного применения гепарина и группе сочетанного применения гепарина и тирофибана частота развития таких исходов в течение 30 дней после рандомизации будет достигать 11,5 и 12,1% соответственно, при условии, что контакт с 5% больных будет потерян, и при двустороннем уровне α=0,05, включение в каждую группу по 700 больных обеспечивало более чем 90% статистическую мощность для выявления снижения риска на 45% в группе бивалирудина по сравнению с каждой из групп контроля. В связи с этим предполагалось включить в исследование в целом 2100 больных (примерно по 700 больных в каждую группу). Все виды анализа выполняли исходя из допущения, что все больные применяли назначенное лечение. Частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основной и дополнительный показатели, сравнивали с помощью бинарных пропорций. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера, а непрерывные данные — с помощью критерия t или одностороннего дисперсионного анализа. В ходе выполнения анализа дополнительных показателей оценивали продолжительность периода до развития неблагоприятного клинического исхода с расчетом частоты развития таких исходов с помощью метода Каплана—Мейера; сравнение между группами по частоте развития таких исходов выполняли с помощью логрангового критерия. Устойчивость лечебного эффекта применения бивалирудина по влиянию на основной показатель, а также на частоту развития тяжелых осложнений заболевания сердца или нарушений мозгового кровообращения (НМК), любого кровотечения или кровотечений 2—5-го типов по классификации BARC по сравнению в целом с изолированным применением гепарина или гепарина в сочетании с тирофибаном оценивали в 12 подгруппах больных с заранее определенными характеристиками. Все виды статистического анализа были двусторонними и проводились с помощью пакета программ SPSS версия 19.0.

Основные результаты

В целом в период с 22 августа 2012 г. по 25 июня 2013 г. в исследование были включены 2194 больных с ОИМ; ОИМпST и ОИМбпST диагностировался у 87,7 и 12,3% больных соответственно. В группе изолированного применения бивалирудина, изолированного применения гепарина и группу сочетанного использования гепарина и тирофибана были включены 735, 729 и 730 больных соответственно. Исходные характеристики больных, а также применимая терапия и выполненные вмешательства существенно не различались между группами. Сосудистый доступ через лучевую артерию достигался у 78,5% больных, а ЧВКА было выполнено у 98,6% больных, и большинству из них был имплантирован стент с лекарственным покрытием. Степень соблюдения предписанного режима терапии была высокой. В группе бивалирудина в соответствии с протоколом исследования у всех больных после ЧВКА выполнялась инфузия бивалирудина со скоростью 1,75 мг/кг/ч в общей дозе, которая применялась в ходе выполнения ЧВКА, при медиане продолжительности инфузии 180 мин (межквартильный диапазон — МКД от 148 до 240 мин), а у 115 (15,6%) больных после такой инфузии дополнительно вводили бивалирудин в дозе 0,2 мг/кг/ч при медиане продолжительности инфузии 400 мин (МКД от 375 до 410 мин). Тирофибан по клиническим показаниям в группе бивалирудина и группе изолированного применения гепарина вводился 4,4 и 5,6% больных соответственно. Полнота наблюдения за больными в течение 30 дней после рандомизации достигала 99,3%. Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель суммарной частоты развития неблагоприятных клинических исхо-

дов в течение 30 дней после рандомизации в группе бивалирудина, группе изолированного применения гепарина и группе сочетанного применения гепарина и тирофибана, развились у 8,8, 13,2 и 17% больных соответственно. ОР для сравнения группы бивалирудина и группы изолированного применения гепарина составляло 0,67 при 95% ДИ от 0,50 до 0,90 (различия по АР= −4,3% при 95% ДИ от −7,5 до −1,1%; p=0,008); ОР для сравнения группы бивалирудина с группой сочетанного применения гепарина и тирофибана достигало 0,52 при 95% ДИ от 0,39 до 0,69 (различия по АР составляло −8,1% при 95% ДИ от −11,6 до −4,7%; p<0,001). Частота развития тяжелых осложнений заболевания сердца или НМК составляла 5, 5,8 и 4,9% соответственно (p=0,74), а также отсутствовали статистически значимые различия между группами по отдельным компонентам такого показателя. Не отмечено статистически значимых различий по частоте развития ТС в течение 30 дней после рандомизации в подгруппе больных, которым был имплантирован стент (такая частота в группе применения бивалирудина, изолированного применения гепарина и группе сочетанного применения гепарина и тирофибана достигала 0,6, 0,9 и 0,7% соответственно; p=0,77), а также по частоте развития острого ТС, частота которого в каждой группе составляла 0,3%.

В группе бивалирудина по сравнению с группой изолированного применения гепарина и группой сочетанного применения гепарина и тирофибана снижалась частота развития кровотечений в течение 30 дней после рандомизации (такая частота составляла 4,1, 7,5 и 12,3% соответственно; p<0,001). Применение бивалирудина также приводило к снижению частоты развития кровотечений, при которых требовалось вмешательство (т.е. кровотечений 2—5-го типов по классификации BARC), и частоты развития тяжелых кровотечений 3—5-го типов по классификации BARC. По сравнению с применением гепарина как в сочетании с ингибиторами ТГПР IIb/IIIa, так и в их отсутствие использование бивалирудина приводило к снижению частоты развития кровотечений как в месте сосудистого доступа, так и другой локализации. Результаты вторичного анализа свидетельствовали о том, что применение бивалирудина по сравнению с изолированным применением гепарина или сочетанным применением гепарина и тирофибана приводило к снижению суммарного показателя частоты развития неблагоприятных исходов в течение 30 дней после рандомизации при замене всех случаев развития кровотечения в комбинированном показателе на частоту развития кровотечений 2—5-го типов по классификации BARC: по данным такого анализа, суммарный показатель составлял 6,3, 9,3 и 9% соответственно (p=0,03). Не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте приобретенной тромбоцитопении в течение 30 дней после рандомизации (такая частота составляла 0,1, 0,7 и 1,1% соответственно; p=0,07).

Снижение суммарного показателя частоты развития неблагоприятных исходов при использовании бивалирудина было устойчивым во всех 12 подгруппах больных с определенными характеристиками, но более выраженным — у женщин, у больных с клиренсом креатинина 60 мл/мин или менее, а также у больных с высоким риском развития кровотечения (при оценке более 30 баллов по шкале CRUSADE).

Применение бивалирудина в течение 1 года по сравнению с изолированным использованием гепарина или его применением в сочетании с тирофибаном сопровождалось устойчивым снижением суммарного показателя частоты развития неблагоприятных исходов (такие исходы развились у 12,8, 16,5 и 20,5% больных соответственно). Для сравнения между группой бивалирудина и группой изолированного применения гепарина ОР=0,78 при 95% ДИ от 0,61 до 0,99 (различие по АР достигало −3,7% при 95% от −7,3 до −0,1%; p=0,048); для сравнения с сочетанным применением гепарина и тирофибана ОР=0,62 при 95% ДИ от 0,49 до 0,79 (различие по АР достигало −7,8% при 95% от −11,6 до −4%; p<0,001), что было обусловлено снижением частоты развития кровотечений. Частота развития тяжелых осложнений заболевания сердца или НМК и ТС в течение 1 года статистически значимо не различалась между группами.

В подгруппе больных с ОИМпST суммарный показатель частоты развития неблагоприятных исходов в течение 30 дней после рандомизации при применении бивалирудина, изолированном использовании гепарина и сочетанном применении гепарина с тирофибаном достигал 8,5, 13,9 и 16,7% соответственно. Для сравнения между применением бивалирудина и изолированным применением гепарина ОР=0,62 при 95% ДИ от 0,45 до 0,85 (различие по АР достигало −5,3% при 95% от −8,8 до −1,9%; p=0,002); для сравнения с сочетанным применением гепарина и тирофибана ОР=0,51 при 95% ДИ от 0,38 до 0,70 (различие по АР достигало −8,1% при 95% от −11,8 до −4,5%; p<0,001). В подгруппе больных с ОИМпST применение бивалирудина сопровождалось меньшей частотой развития кровотечений в отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте развития тяжелых осложнений заболевания сердца или НМК. Острый ТС развился у 2 больных (в каждой группе у 0,3% больных).

В подгруппе больных с ОИМпST в течение 30 дней после рандомизации ТС при применении бивалирудина, изолированного использования гепарина и сочетанном применении гепарина и тирофибана развился у 0,6, 1 и 0,8% соответственно (p=0,81). У больных с ОИМпST снижение показателя суммарной частоты развития неблагоприятных клинических исходов при использовании бивалирудина по сравнению с двумя другими тактиками сохранялось устойчивым в течение 1 года после рандомизации. Результаты анализа на взаимодействие для больных с ОИМпST и ОИМбпST в зависимости от применяемого вмешательства указывали на отсутствие статистически значимых взаимодействий для показателя частоты тяжелых неблагоприятных исходов, включенных в основной суммарный показатель, в течение 30 дней после рандомизации (p=0,99) или кровотечений (p=0,45).

Выводы

У больных с ОИМ, которым выполняют ЧВКА, использование бивалирудина с продолжением инфузии после вмешательства (при медиане продолжительности введения 3 ч) приводит к снижению суммарной частоты развития неблагоприятных клинических исходов по сравнению как с изолированным применением гепарина, так и сочетанным применением гепарина с тирофибаном. Такие результаты в первую очередь обусловлены снижением частоты развития кровотечения при использовании бивалирудина в отсутствие статистически значимых различий между группами по частоте развития тяжелых осложнений заболевания сердца или НМК, а также ТС.